

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Katsutoshi SAKATA, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: DIHYDRODIARYLOXAZEPINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION  
CONTAINING THE SAME

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of International Application Number PCT/JP02/05193, filed May 29, 2002, is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §120**.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119(e)**: Application No. Date Filed
- ☐ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119**, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
Japan	2001-161988	May 30, 2001

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

  
Stephen G. Baxter, Ph.D.

Registration No. 32,884

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 05/03)

Vincent K. Shier, Ph.D.

Registration No. 50,552

β-95005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 1 年    5 月 3 0 日  
Date of Application:

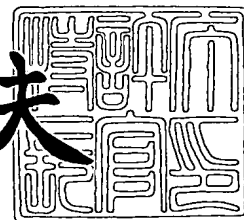
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 1 - 1 6 1 9 8 8  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 1 - 1 6 1 9 8 8 ]

出      願      人                      味の素株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 0 月    7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 2 4 4 6

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1I0450

【提出日】 平成13年 5月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 坂田 勝利

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 辻 尚志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 徳増 宗孝

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 高橋 和義

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100067013

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 宍戸 嘉一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

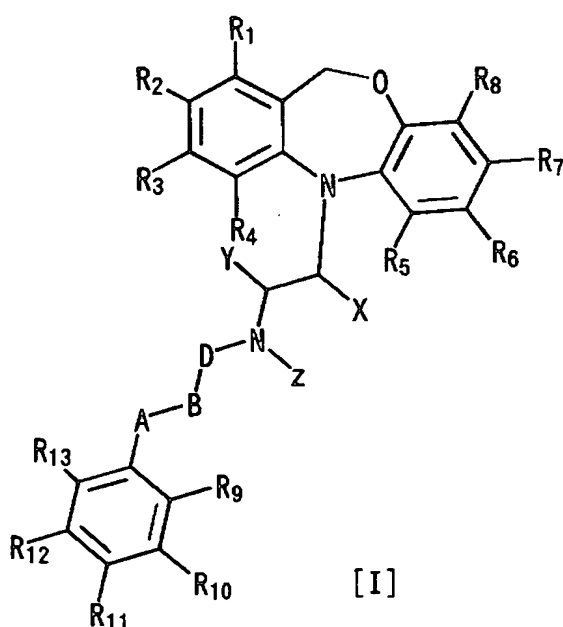
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジヒドロジベンゾオキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する  
医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式〔I〕で表される 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩、それらの水和物又は溶媒和物。

【化 1】

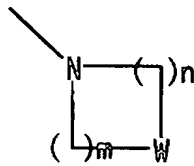


〔式中、 $R^1 \sim R^8$ は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、 $R^9 \sim R^{13}$ は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すか、又は $R^9$ と $R^{10}$ 、若しくは $R^{10}$ と $R^{11}$ は一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ 基（ $n$ は1、2又は3）を表す。Aは $CH_2$ 、 $CHOH$ 、 $CO$ 、又はOのいずれか、Bは $CH_2$ 、 $CHOH$ 又は $CO$ のいずれか、又はA-Bが $CH=CH$ を表し、Dは $CH_2$ 、 $CH_2-CH_2$ 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれか、或いはB-Dが $CH_2$ を表す。XとZはお互いに結合して $CH_2-CH_2$ 又

は  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  のいずれかを表し、そのときに Y は水素原子を表す。或いは、Y と Z はお互いに結合して  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  又は  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  のいずれかを表し、そのときに X は水素原子を表す。X と Z、及び Y と Z がいずれもお互いに結合しないとき X と Y は水素原子を表し、Z は低級アルキル基を表す。

但し、 $\text{R}^9 \sim \text{R}^{13}$  のいずれかが式 [E] で表される環状アミノ基である場合、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$  はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、 $\text{R}^9 \sim \text{R}^{13}$  のいずれもが式 [E] で表される環状アミノ基でない場合には、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$  のいずれか 1 つないし 2 つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。

【化 2】



[E]

式中、n、m は 1 又は 2 を表し、W は炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。]

【請求項 2】 X と Z がお互いに結合して  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$  又は  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  を表し、Y が水素原子である請求項 1 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 3】 Y と Z がお互いに結合して  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  又は  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  を表し、X が水素原子である請求項 1 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 4】 X と Y が水素原子であり、Z が低級アルキル基である請求項 1 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 5】  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ のうちいずれか一つ、或いは双方がメトキシ基であるか、或いは $R^{10}$ と $R^{11}$ が一緒になってメチレンジオキシ基を表し、 $R^9$ 及び $R^{12}$ 、 $R^{13}$ が水素原子である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 6】  $R^{11}$ がメトキシ基であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{12}$ 、 $R^{13}$ が水素原子である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 7】  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ のいずれか 1 つがアミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、或いは環状アルキルアミノ基であり、他が水素原子である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 8】  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ のいずれか 1 つが式[E]で表される環状アミノ基であり、他が水素原子である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 9】  $R^1 \sim R^8$ のいずれもが水素原子である 8 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 10】  $R^1 \sim R^8$ のいずれか 1 つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 11】  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のいずれか 1 つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。



【請求項 12】 A、B-D の双方が  $\text{CH}_2$  である請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 13】 X の結合した炭素原子の絶対配置が R 体である請求項 2 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 14】 X の結合した炭素原子の絶対配置が S 体である請求項 2 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 15】 Y の結合した炭素原子の絶対配置が R 体である請求項 3 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 16】 Y の結合した炭素原子の絶対配置が S 体である請求項 3 記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

【請求項 17】 請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 18】 請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする消化管運動機能異常症の治療用又は予防用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療又は予防処置に有用な 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物及びこれを有効成分とする医薬組成物に

関する。

### 【0002】

#### 【従来の技術】

例えば、ヨーロッパ特許第0404359A1号には、5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕チアゼピン誘導体が胃腸管に対して選択性を有するカルシウムチャネル拮抗薬として有用であると開示されている。又、クインら (Quinn, P. ら)、Brit. J. Pharmacol., 1994, 112(Suppl.), Abst. 573P及びワリスら (Wallis, R.M. ら)、Brit. J. Pharmacol., 1994, 112(Suppl.), Abst. 574P には、上記誘導体の一種である (S) - 5 - [〔1 - (4 - メトキシフェニル) エチル〕ピロリジン - 2 - イルメチル] - 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕チアゼピン マレイン酸塩が同様の効果を有することを開示している。しかしながら、これらの化合物は胃腸管に対する活性、選択性が十分とは言えず、かつ、口渇、散瞳等の副作用の一因となる抗コリン作用を有することが欠点の一つであった。また、国際特許第9733885A1号及び第9912925A1号には消化管運動不全の改善薬として5 - (2 - ピロジニルメチル) - 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体が開示されている。更に国際特許第0040570A1号には消化管運動不全の改善薬として5 - アルキル - 5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体が開示されている。しかるに、これらの化合物は胃腸管に対する活性、選択性がいまだ十分とは言えず、薬剤として供されるに至っていない。

### 【0003】

近年、社会環境の複雑化に伴い、多くの人が過度のストレスにさらされるようになり、便秘異常や腹痛などを主症状とする過敏性腸症候群の患者が増加している。このような疾患の改善には、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬などが用いられている。しかしながら、これら薬剤は、臨床効果が不十分であり、また副作用の面から必ずしも満足できるものとは言い難い。従って、副作用を有さない優れた消化管運動機能改善作用を示す新しいタイプの薬剤開発が望まれている。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた消化管運動機能改善作用を示す新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

## 【0005】

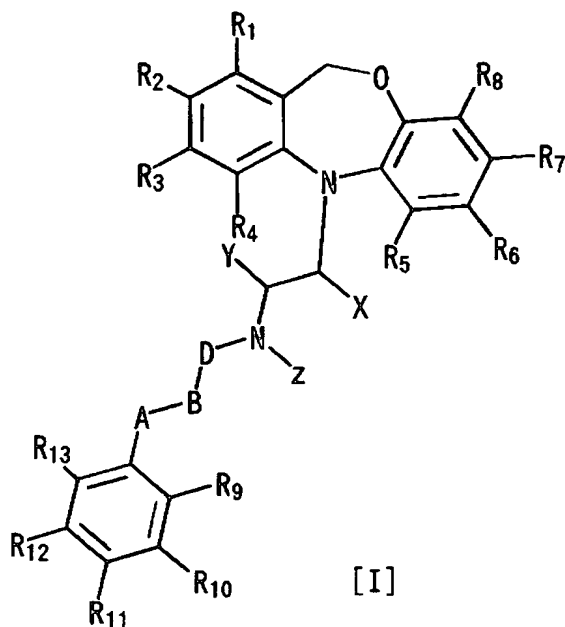
## 【課題を解決するための手段】

カルシウムチャネル拮抗薬は、平滑筋収縮抑制作用を有することから腸管の異常な収縮亢進に起因する疾患、例えば過敏性腸症候群のような腸疾患に有効であると考えられ、実際ニカルジピンやベラパミル等のカルシウムチャネル拮抗薬が過敏性腸症候群に有効であると報告されている [Am. J. Gastroenterol., 80, 317 (1985), Gut, 28, 1609 (1987), J. Clin. Psychiatry, 48, 388 (1987), Pharmacol. Ther., 60, 121 (1993)]。しかしながら、カルシウムチャネル拮抗薬の主作用である心臓血管系への作用によりほとんど臨床に応用されていないのが現状である。このようなことから、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として、低毒性、即ち心臓血管系へ影響を及ぼさない腸管選択的なカルシウムチャネル拮抗薬の開発を目指し、鋭意研究を行った。その結果、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9位のいずれか少なくとも一箇所にハロゲン基を導入すること及び/又は末端のベンゼン環上に特定の構造の環状アミノ基を導入することにより、腸管に対するカルシウム拮抗作用が向上し、血管に対するカルシウム拮抗作用との選択性も向上する事を見いだした。すなわち下記一般式 [I] で表される化合物が、腸管選択的なカルシウムチャネル拮抗活性を示し消化管運動機能異常改善薬として有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。又、これらの化合物は薬理作用として優れるのみならず、代謝的に安定であることも期待される。即ち、本発明は、下記一般式 [I] で表される5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩、それらの水和物又は溶媒和物及びこれを有効成分とする

医薬組成物に関する。

【0006】

【化3】



【0007】

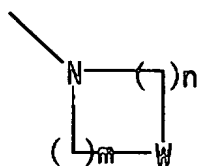
〔式中、R<sup>1</sup>～R<sup>8</sup>は同一でも異なってもよく、ハロゲン原子又は水素原子を表し、R<sup>9</sup>～R<sup>13</sup>は同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基及びそれらの低級アシル体、低級ジアルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基を表すか、又はR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>、若しくはR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>は一緒になって-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-基（nは1、2又は3）を表す。AはCH<sub>2</sub>、CHOH、CO、又はOのいずれか、BはCH<sub>2</sub>、CHOH又はCOのいずれか、又はA-BがCH=CHを表し、DはCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>のいずれか、或いはB-DがCH<sub>2</sub>を表す。XとZはお互いに結合してCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>のいずれかを表し、そのときにYは水素原子を表す。或いは、YとZはお互いに結合してCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>のいずれかを表し、そのときにXは水素原子を表す。XとZ、及びYとZがいずれもお互いに結合しないときXとYは水素原子を表し、Zは低級アルキ

ル基を表す。

但し、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれかが式[E]で表される環状アミノ基である場合、 $R^1 \sim R^8$ はハロゲン原子又は水素原子のいずれでもよいが、 $R^9 \sim R^{13}$ のいずれもが式[E]で表される環状アミノ基でない場合には、 $R^1 \sim R^8$ のいずれか1つないし2つがハロゲン原子であり他は水素原子を表すものとする。

【0008】

【化4】



[E]

【0009】

式中、 $n$ 、 $m$ は1又は2を表し、 $W$ は炭素原子、低級アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表す。]

【0010】

【発明の実施の形態】

上記一般式〔I〕における $R^1 \sim R^8$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等をあげることが出来るが、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。 $R^1 \sim R^8$ のうち、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のいずれか1つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子であることがより好ましい。 $R^9 \sim R^{13}$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等、臭素原子等、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の低級アルキル基、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1～5の低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、モノプロピルアミノ基等の炭素数1～5の低級アルキルアミノ基が挙げられる。アミノ基及びこれらの低級アルキルアミノ基の低級アシル体としてはホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ホ

ルミルメチルアミノ基、ホルミルエチルアミノ基、ホルミルプロピルアミノ基、アセチルメチルアミノ基、アセチルエチルアミノ基、アセチルプロピルアミノ基、プロピオニルメチルアミノ基、プロピオニルエチルアミノ基、プロピオニルプロピルアミノ基等、炭素数1～3の脂肪酸アシル体が挙げられる。ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等の炭素数の合計が2～7の低級アルキルアミノ基、環状アルキルアミノ基としてはアゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、ピペラジノ基、モルフォリノ基等の4から7員環アミノ基、 $-O(CH_2)_nO-$ 基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基を挙げることができる。これらのうち、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、低級アルキル基としては、炭素数1～3の低級アルキル基が好ましい。低級アルコキシ基としては、炭素数1～3の低級アルコキシ基が好ましい。又、モノアルキルアミノ基としては炭素数1～3の低級アルコキシ基が好ましく、ジアルキルアミノ基としては、アルキル基の炭素数の合計が2～6のものが好ましい。環状アルキルアミノ基としては環の員数が4から6のものが好ましい。アミノ基又はこれらの低級アルキルアミノ基の低級アシル体のアシル基としてはホルミル基ないしアセチル基が好ましい。ここで $R^9 \sim R^{13}$ が同時に水素原子とならないのが好ましい。

#### 【0011】

式[E]で表される環状アミノ基としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基等の窒素原子を1つ含む環状アミノ基、ピペラジノ基、モルフォリノ基など更に窒素原子や酸素原子などのヘテロ原子を含む環状アミノ基をあげることが出来るが、好ましくはピロリジノ基及びモルフォリノ基である。 $R^9 \sim R^{13}$ のうち、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ のいずれか1つが環状アミノ基であり、他が水素原子であることがより好ましい。

A-B-Dは $CH_2-CH_2$ 、 $CO-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2$ 、 $CHOH-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CHOH-CH_2$ 、 $CH=CH-CH_2$ 、 $CO-CH_2-CH_2$ 、 $O-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CO-CH_2$ 、又は $CH_2-CH_2-CH_2$ のいずれかが好ましい。



, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フロロフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-フロロフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アセチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アセチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジ



オキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4]  
] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フロロフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-フロロフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アセチルアミノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(

4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピペリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピペリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン及びそれらのハロゲン置換位置異性体、薬理学的に許容されるこれらの塩又は水和物、溶媒和物が挙げられる。

#### 【0015】

なお本発明化合物 [II] は、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在し得る。これらの光学異性体、それらの任意の混合物あるいはラセミ体は本発明の化合物に包含される。このうち、ジヒドロジベンゾオキサゼピン環にメチレンを介して結合したピロリジン環ないしピペリジン環の2位の立体配置がR体であることが好ましい。

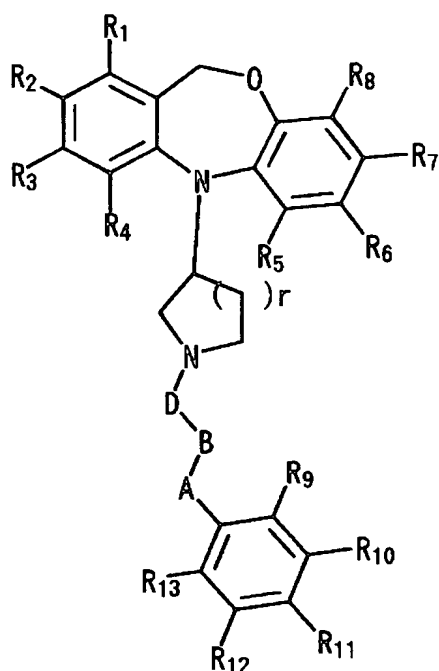
#### 【0016】

また他に好ましい化合物は、例えば下記の式 [III] で表される化合物である。

。

【0017】

【化6】



[III]

【0018】

但し、式中、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、D、 $r$ は式 [II] と同じものを表す。式 [I II] で表される化合物としては、例えば、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル)ピ

ロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオ  
ロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-メチルアミノフェネチル) ピロリジ  
ン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5  
, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン-  
3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 1  
1-ジヒドロ-5- [1- (3-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン-3-  
イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-  
ジヒドロ-5- [1- (4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジ  
ベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
-5- [1- (3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e]  
[1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-モル  
フォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e]  
[1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-モル  
フォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1  
, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-フ  
ロロフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサ  
ゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-フロロフェネチ  
ル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-  
フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-アセチルアミノフェネチル)  
ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フル  
オロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-アセチルアミノフェネチル) ピロ  
リジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-  
5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-メトキシフェネチル) ピロリジン-3-  
イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジ  
ヒドロ-5- [1- (3-メトキシフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベン  
ゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-  
[1- (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベン  
ゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-  
[1- (4-アミノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [

1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルフォリノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-モルフォリノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フロロフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-フロロフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-アセチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-アセチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピペリジノフェネチル)ピロリジン

ー3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ  
ー5- [1- (3-ピペリジノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- [1- (3-モルフォリノフェネチル) ピロリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン及びそれらのハロゲン置換位置異性体、薬理学的に許容されるこれらの塩又は水和物、溶媒和物が挙げられる。

#### 【0019】

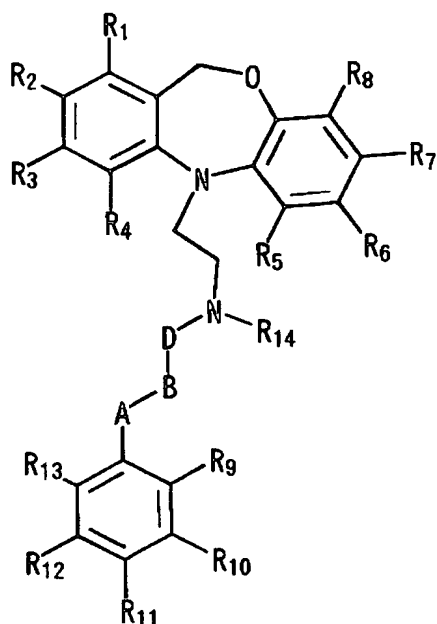
なお本発明化合物 [III] は、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在し得る。これらの光学異性体、それらの任意の混合物あるいはラセミ体は本発明の化合物に包含される。このうち、ジヒドロジベンゾオキサゼピン環に結合したピロリジン環ないしピペリジン環の2位の立体配置がR体であることが好ましい。

#### 【0020】

また他に好ましい化合物は、例えば下記の式 [IV] で表される化合物である。但し、式中、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、Dは式 [I] と同じものを表し、 $R^{14}$ は炭素数1～3の低級アルキル基を表す。

【0021】

【化7】



[IV]

【0022】

式 [IV] で表される化合物としては、例えば、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-メトキシフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3-メトキシフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-アミノフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(3-アミノフェネチル)-N-メチル]アミノエチル}ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-{2-[N-(4-メチルアミノフェネチル)-

N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-メチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-ジメチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-ジメチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-ピロリジノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-ピロリジノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-モルフォリノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-モルフォリノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-フロロフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-フロロフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-アセチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-アセチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-メトキシフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-メトキシフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) -N



ーメチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-アミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-アミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-メチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-メチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-ジメチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-ジメチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-ピロリジノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-ピロリジノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-モルフォリノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-モルフォリノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-フロロフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-フロロフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (4-アセチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N- (3-アセチルアミノフェネチル) -N-メチル] アミノエチル} ジベンゾ [b

, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N-メチル-N- (4-ピロリジノフェネチル)] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N-メチル-N- (3-ピロリジノフェネチル)] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N-メチル-N- (4-ピペリジノフェネチル)] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N-メチル-N- (3-ピペリジノフェネチル)] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N-メチル-N- (4-モルフォリノフェネチル)] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロ-5- {2- [N-メチル-N- (3-モルフォリノフェネチル)] アミノエチル} ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン及びそれらのハロゲン置換位置異性体、薬理学的に許容されるこれらの塩又は水和物、溶媒和物が挙げられる。

#### 【0023】

本発明では、(i)  $R^9 \sim R^{13}$  のいずれか 1 つが式 [E] で表される環状アミノ基であり、他が水素原子であり、 $R^1 \sim R^8$  のいずれもが水素原子である式 [I] の誘導体、(ii)  $R^9 \sim R^{13}$  のいずれか 1 つが式 [E] で表される環状アミノ基であり、他が水素原子であり、 $R^1 \sim R^8$  の 1 つ又は 2 つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である式 [I] の誘導体、(iii)  $R^9 \sim R^{13}$  のいずれもが式 [E] で表される環状アミノ基以外の基を表し、 $R^1 \sim R^8$  の 1 つ又は 2 つがフッ素原子又は塩素原子であり、他が水素原子である式 [I] の誘導体が好ましい。

#### 【0024】

本発明化合物 [I] の薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩（無機塩）や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

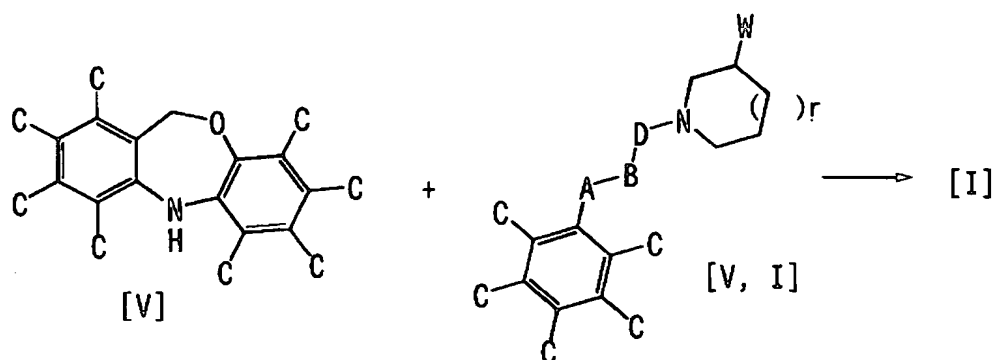
#### 【0025】

本発明化合物 [I] のうち式 [II] で表される化合物は、例えば、例えば、国際特許第 9733885A1 号に開示されている方法に従い、下記の方法(反応

式1)によって製造できる。

【0026】

【化8】



<反応式1>

【0027】

[式中、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、D及びrは式[I]と同じであり、Wは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表す。]

化合物[V]を、溶媒中塩基の存在下、上記一般式[VI]で表される化合物と反応させることにより、本発明化合物[II]を製造することができる。上記反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げる事ができる。反応温度は、通常0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～50時間である。化合物[VI]及び塩基の使用量は、化合物[V]の使用量に対して、それぞれ0.5～5モル当量、好ましくは0.8～2モル当量である。

なお、前記反応の原料に用いた化合物[V]は、公知の方法[J. Med. Chem.,

7, 609 (1964)] により製造できる。

【0028】

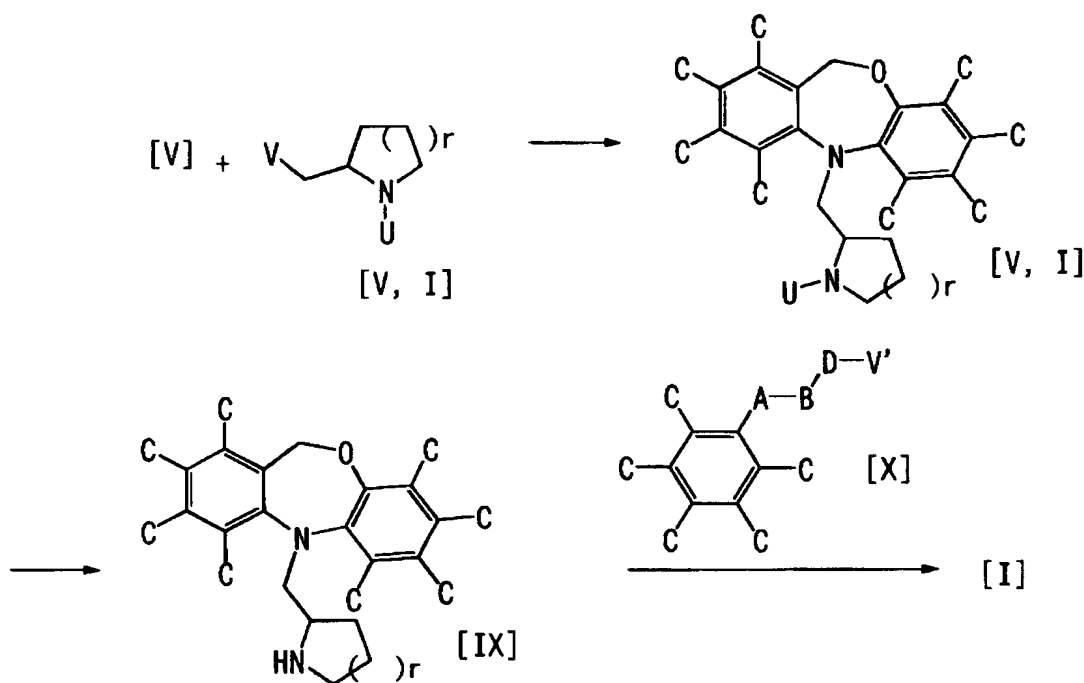
また、上記一般式〔VI〕で表されるハロゲン化物は、ヨーロッパ特許第0404359A1号に開示されている方法に準じて、プロリン、ホモプロリンを原料として、これらを還元して得られるアルコールをN-アルキル化し、次いで水酸基をメタンスルホニルクロリド、トシルクロリド等を用いてハロゲン化する事により、環拡大を伴って製造することが出来る。

【0029】

又、本発明化合物〔II〕は、国際特許第9912925A1号に開示されている方法に従い、下記の方法（反応式2）によっても製造できる。

【0030】

【化9】



<反応式2>

【0031】

〔式中、R<sup>1</sup>~R<sup>13</sup>、A、B、D、rは前記と同じであり、V及びV'は塩素原

子、臭素原子、ヨウ素原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基などの脱離基を表し、Uはt-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トシル基などアミノ基の保護基を表す。]

## 【0032】

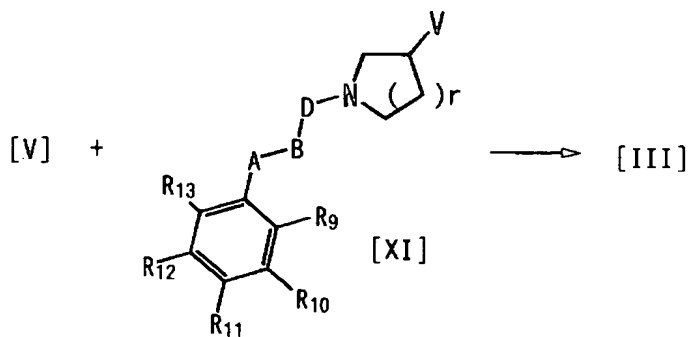
化合物[V]を、塩基存在下、上記一般式[VII]で表されるN-t-ブトキシカルボニル-2-ピペリジルメチルトシレート等を滴下して反応させ、一般式[VIII]の化合物を調製し、ついで脱保護して一般式[IX]の化合物を得、これに一般式[X]の化合物を塩基存在下で反応させることにより、本発明化合物[II]を製造することができる。[V]から[VIII]及び、[IX]から[II]への反応溶媒、塩基としては、上記反応式1におけるのと同じものを使用することができる。

## 【0033】

本発明化合物[I]のうち式[III]で表される化合物は、例えば、国際特許第0040570A1号に開示されている方法に従い、下記の方法(反応式3)によって製造できる。

## 【0034】

## 【化10】



&lt;反応式3&gt;

## 【0035】

[式中、R<sup>1</sup>~R<sup>13</sup>、A、B、D、V及びrは反応式2と同じものを表す。]

化合物[V]を、溶媒中塩基の存在下、上記一般式[XI]で表される化合物と反

応させることにより、本発明化合物〔III〕を製造することができる。上記反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。反応温度は、通常0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～50時間である。化合物〔XI〕及び塩基の使用量は、化合物〔V〕の使用量に対して、それぞれ0.5～10モル当量、好ましくは0.8～5モル当量である。

#### 【0036】

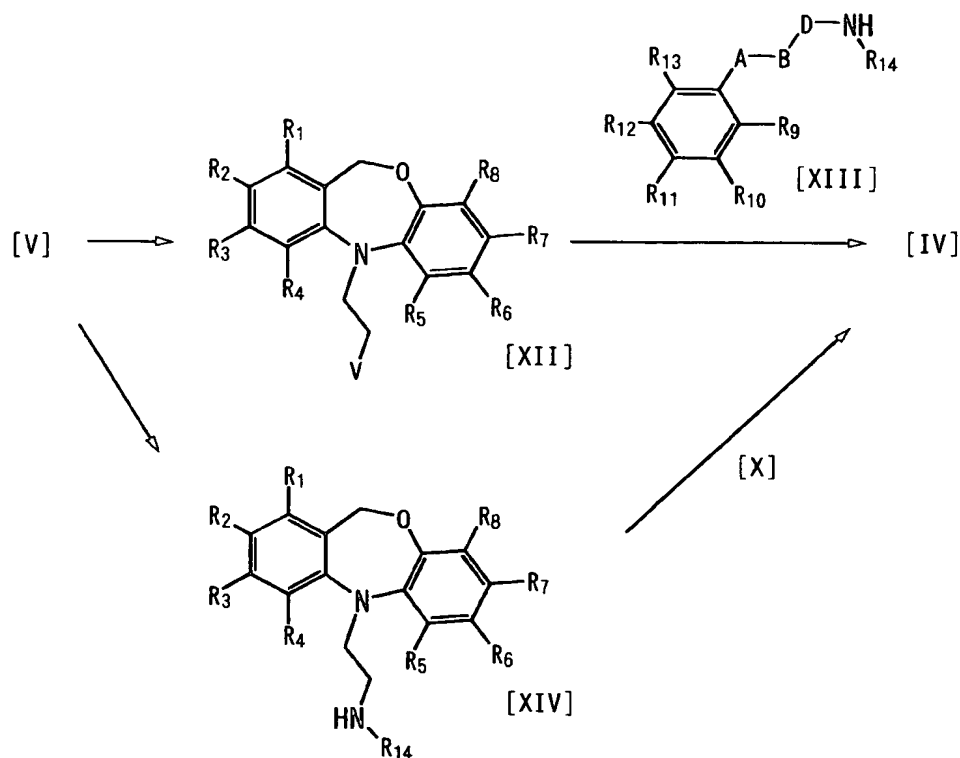
尚、上記一般式〔XI〕で表される化合物は、3-ヒドロキシピロリジン、3-ヒドロキシピペリジンをN-アルキル化した後に、オキシ塩化リン、塩化チオニル、トシルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等を作用させることにより得ることができる。

#### 【0037】

本発明化合物〔I〕のうち式〔IV〕で表される化合物は、例えば、例えば、国際特許第0040570A1号に開示されている方法に従い、下記の方法(反応式4)によって製造できる。

【0038】

【化11】



&lt;反応式 4&gt;

【0039】

〔式中、 $R^1 \sim R^{13}$ 、A、B、D及びVは前記と同じであり、 $R^{14}$ は低級アルキル基を表す。〕

すなわち、化合物〔V〕を上記一般式〔XII〕で表される化合物に導き、一般式〔XIII〕の化合物と塩基存在下、反応させる。ここで本反応における反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。反

反応温度は、通常 0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常 1～50 時間である。塩基の使用量は、化合物〔XII〕に対して、等モル以上、好ましくは 1～5 倍モルであり、化合物〔XII〕と〔XIII〕の量比は 0.5～2 倍モル、好ましくは 0.7 倍から 1.5 倍である。

#### 【0040】

或いは、化合物〔V〕を上記一般式〔XIV〕で表される化合物に導き、ついで化合物〔X〕と塩基存在下、縮合させて本発明化合物〔IV〕を製造することができる。縮合反応における反応溶媒、塩基としては上記反応と同一の物を用いることができ、反応温度、反応時間に関しても同様である。塩基の使用量は、化合物〔XIV〕に対して、等モル以上、好ましくは 1～5 倍モルであり、化合物〔XIV〕と〔X〕の量比は 0.5～2 倍モル、好ましくは 0.7 倍から 1.5 倍である。

#### 【0041】

化合物〔XII〕は化合物〔V〕を  $\alpha$ -ハロ酢酸エステルでアルキル化した後に還元してアルコールとし、更にその水酸基を脱離基に変換するか、或いは水酸基を保護した 2-ハロエタノールによって化合物〔V〕をアルキル化し、脱保護後にその水酸基を脱離基に変換する等、既知の方法を組み合わせることにより容易の製造できる。また、化合物〔XIII〕は国際特許第 0040570A1 号に開示されているように、対応するハロゲン化物による 1 級アミンのアルキル化反応、対応するアルデヒドによる 1 級アミンの還元アルキル化反応、対応するカルボン酸によりアミンをアシル化した後に還元する等、種々の公知の方法により容易に製造できる。

化合物〔XIV〕は国際特許第 0040570A1 号に開示されているように、化合物〔V〕をハロ酢酸エステルでアルキル化した後に、アミド化して還元する等、種々の公知の方法により容易に製造できる。

#### 【0042】

本発明化合物を医薬製剤又は医薬組成物として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体、希釈剤等の製剤補助剤を適宜混合し、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、坐



剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口で投与することができる。本発明では、活性成分としての本発明の化合物と、医薬上許容され得る担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬製剤又は医薬組成物が好ましい。ここで、担体及び希釈剤としては、グルコース、スクロース、ラクトース、タルク、シリカ、セルロース、メチルセルロース、スターチ、ゼラチン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、水や油脂などがあげられる。

#### 【0043】

また、本発明化合物の投与量及び投与回数は、病気の種類、患者の年齢、体重等に応じて適宜選択することができる。例えば、本発明化合物を過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として経口投与する場合は、成人に対し1日約0.1～1000mgを1回～数回に分けて投与すればよい。

#### 【0044】

##### 実施例

以下に、本発明を実施例、試験例及び製剤例により、具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下に限定されるものではない。

#### 【0045】

##### 〔実施例1〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(44mg、1.1mmol)をヘキサンで洗浄し、ジメチルスルホキシド(5ml)に懸濁して室温で30分間攪拌した後、3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(0.22g、1.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で更に30分間攪拌した後、この溶液に(R)-3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン(0.25g、1.0mmol、国際特許第9

733885A1号記載の方法により調製)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液を滴下して、50℃で6時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル(7:3)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(0.30g、70%)。

ESI/Mass: 433 [M+H<sup>+</sup>]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.90(4H, m), 2.27(1H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.70-2.82(3H, m), 2.98-3.10(1H, m), 3.18-3.24(1H, m), 3.35(1H, dd, J=9.3, 12.9Hz), 3.82(3H, s), 4.02(1H, dd, J=3.60, 13.2Hz), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.27(1H, d, J=12.0Hz), 6.70-6.95(6H, m), 6.98-7.05(1H, m), 7.15-7.30(4H, m)

#### 【0046】

(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩

(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(300mg, 0.7mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に4M塩酸/ジオキサン0.3mlを加え、30分攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒を用いて固化させ、析出した固体を濾別することにより表記化合物を褐色固体として得た(257mg、79%)。

ESI/Mass: 433 [M+H<sup>+</sup>]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.06(1H, m), 2.06-2.30(3H, m), 2.74-2.86(1H, m), 2.90-3.20(2H, m), 3.25-3.40(1H, m), 3.42-3.68(2H, m), 3.80(3H, s), 3.85-4.00(1H, m), 4.24(1H, dd, J=7.8, 14.1Hz), 4.62(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz),

5.12(1H, d, J=12.3Hz), 5.32(1H, d, J=12.3Hz), 6.72-7.03(8H, m), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.18-7.25(1H, m)

【 0 0 4 7 】

〔実施例 2〕

(R) - 8 - フルオロ - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェネチル ) ピロリジン - 2 - イルメチル ] ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン塩酸塩

3 - フルオロ - 5 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンの代わりに 8 - フルオロ - 5 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンを用いて実施例 1 と同様の操作により、(R) - 8 - フルオロ - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェネチル ) ピロリジン - 2 - イルメチル ] ジベンゾ [ b , e ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率 1 9 %。

E S I / M a s s : 4 3 3 [ M + H <sup>+</sup> ]

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1.58-1.88(4H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.48-2.58(1H, m), 2.68-2.82(3H, m), 2.99-3.08(1H, m), 3.21-3.36, 2H, m), 3.81(3H, s), 4.00-4.05(1H, m), 5.20(1H, d, J=13.0Hz), 5.34(1H, d, J=13.0Hz), 6.47-6.50(2H, m), 6.79-6.93(3H, m), 7.02-7.18(4H, m), 7.26-7.34(2H, m)

【 0 0 4 8 】

これを実施例 1 と同様に 4 M 塩酸 / ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率 8 1 %。

E S I / M a s s : 4 3 3 [ M + H <sup>+</sup> ]

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1.90-2.32(4H, m), 2.75-2.88(1H, m), 2.94-3.23(2H, m), 3.28-3.60(3H, m), 3.81(3H, s), 3.91-4.00(1H, m), 4.14-4.30(1H, m), 4.58-4.73(1H, m), 5.17(1H, d, J=13.0Hz), 5.34(1H, d, J=13.0Hz), 6.50-6.60(2H, m), 6.81-7.00(3H, m), 7.08-7.39(6H, m)

【 0 0 4 9 】

〔実施例 3〕

(R) - 2 - クロロ - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェネチル )

ル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン  
塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピ  
ンの代わりに2-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オ  
キサゼピンを用いて実施例1と同様の操作により、(R)-2-クロロ-5, 1  
1-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメ  
チル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率4  
4%。

E S I / M a s s : 449 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.60-1.87(4H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.48-2.56(1H, m),  
2.67-2.82(3H, m), 2.93-3.06(1H, m), 3.16-3.23(1H, m), 3.34(1H, dd, J=10  
.3, 14.7Hz), 3.81(3H, s), 4.04(1H, dd, J=4.0, 14.7Hz), 5.15(1H, d, J=13.  
0Hz), 5.25(1H, J=13.0Hz), 6.75-6.89(5H, m), 6.97-7.04(2H, m), 7.10-7.16(  
2H, m), 7.22-7.30(2H, m)

【0050】

これを実施例1と同様に4M塩酸/ジオキササンで処理し、表記化合物を褐色固  
体として得た。収率90%。

E S I / M a s s : 449 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.92-2.28(4H, m), 2.72-2.88(1H, m), 2.93-3.13(2H, m),  
3.26-3.38(1H, m), 3.43-3.6.(2H, m), 3.81(3H, s), 3.83-3.98(1H, m), 4.20  
-4.35(1H, m), 4.61-4.74(1H, m), 5.11(1H, d, J=14.0Hz), 5.27(1H, d, J=14.  
0Hz), 6.87-6.92(5H, m), 7.01-7.16(3H, m), 7.22-7.30(3H, m)

【0051】

〔実施例4〕

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチ  
ル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン  
塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピ  
ンの代わりに3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オ

キサゼピンを用いて実施例 1 と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率 5 %。

E S I / M a s s : 449 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.60-1.90(4H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.52-2.62(1H, m), 2.68-2.82(3H, m), 2.97-3.07(1H, m), 3.16-3.22(1H, m), 3.35(1H, dd, J=10.3, 14.7Hz), 3.81(3H, s), 4.03(1H, dd, J=4.0, 14.7Hz), 5.20(1H, d, J=13.7Hz), 5.23(1H, d, J=13.7Hz), 6.75-6.90(5H, m), 6.96-7.02(2H, m), 7.10-7.20(4H, m)

【0052】

これを実施例 1 と同様に 4 M 塩酸/ジオキササンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率 86 %。

E S I / M a s s : 449 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.92-2.03(1H, m), 2.10-2.30(3H, m), 2.75-2.84(1H, m), 2.96-3.12(2H, m), 3.24-3.34(1H, m), 3.44-3.60(2H, m), 3.81(1H, s), 3.87-3.98(1H, m), 4.24(1H, dd, J=8.7, 15.3Hz), 4.62(1H, dd, J=6.3, 15.3Hz), 5.12(1H, d, J=14.0Hz), 5.35(1H, d, J=14.0Hz), 6.83-6.96(3H, m), 6.84(2H, d, J=9.3Hz), 7.01-7.19(4H, m), 7.12(2H, d, J=9.3Hz)

【0053】

〔実施例 5〕

(R)-7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

(R)-3-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

アセトニトリル (50 ml) 中に、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン、(505 mg, 5.00 mmol)、3, 4-メチレンジオキシフェネチルメシレート (1.34 g, 5.50 mmol)、炭酸ナトリウム (585 mg, 5

50 mmol)、ヨウ化ナトリウム (50 mg, 0.33 mmol) を加え、90℃で13.5時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をジクロロメタン 25 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン 712 mg (5.5 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド 630 mg (5.5 mmol) を加え、氷冷下で1時間、更に室温下で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル (15:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジンが淡黄色油状物質として得られた (1.02 g、76%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55-1.68 (3H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.55-2.64 (2H, m), 2.69-2.78 (3H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 5.93 (2H, s), 6.63-6.75 (3H, m)

#### 【0054】

(R)-7-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (48 mg、1.2 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (8 ml) に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、3-クロロ-5,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (232 mg, 1 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に (R)-3-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン (308 mg、1.15 mmol) のジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を滴下して、50℃で4時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として

ヘキサンと酢酸エチル（10：1）を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（R）-7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色固体として得られた（362mg、78%）。

ESI/Mass: 463 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-1.84(4H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.49-2.59(1H, m), 2.65-2.78(3H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.13-3.21(1H, m), 3.34(1H, dd, J=10.3, 13.0Hz), 4.00(1H, dd, J=3.3, 13.0Hz), 5.15(1H, d, J=13.0Hz), 5.23(1H, d, J=13.0Hz), 5.95(2H, s), 6.63-6.78(5H, m), 6.96(1H, s), 7.02-7.13(2H, m), 7.26-7.37(2H, m)

【0055】

（R）-7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩

（R）-7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン（0.63g）のジクロロメタン（5ml）溶液に2M塩酸/ジエチルエーテル3.0mlを加え、2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン中で攪拌して表記化合物を淡褐色固体として得た（348mg、89%）。

ESI/Mass: 463 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.92-2.33(4H, m), 2.74-3.16(3H, m), 3.24-3.37(1H, m), 3.44-3.58(2H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.15-4.28(1H, m), 4.60-4.72(1H, m), 5.19(1H, d, J=14.0Hz), 5.27(1H, d, J=14.0Hz), 5.98(2H, s), 6.64-6.77(5H, m), 6.80-6.88(1H, m), 6.98(1H, s), 7.09-7.20(2H, m), 7.28-7.38(2H, m)

【0056】

〔実施例6〕

（R）-1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノ

フェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

(R) - 2-ヒドロキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン

アセトニトリル (50 ml) 中に、D-プロリノール (2.02 g, 20.0 mmol)、4-ジメチルアミノフェネチルメシレート、(5.35 g, 22.0 mmol)、炭酸ナトリウム (2.65 g, 25.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (300 mg, 2.0 mmol) を加え、90℃で13.5時間加熱還流した後、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層に1M塩酸を加え、水層のpHを1に保ち、目的物を水層に抽出した。水層に4M水酸化ナトリウムを加え、水層のpHを14とし、生成する沈殿を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R) - 2-ヒドロキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジンが淡黄色油状物質として得られた (4.91 g, 99%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.69-1.90(4H, m), 2.29-2.38(1H, m), 2.45-2.54(1H, m), 2.56-2.64(1H, m), 2.66-2.74(2H, m), 2.88-2.94(1H, m), 2.91(6H, ms), 3.23-3.30(1H, m), 3.31(1H, dd, J=2.7, 12.0Hz), 3.58(1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 6.70(2H, d, J=9.7Hz), 7.07(2H, d, J=9.7Hz)

【0057】

(R) - 3-クロロ-1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピペリジン

(R) - 2-ヒドロキシメチル-1-(4-ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン (4.91 g, 19.8 mmol) をジクロロメタン 60 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン 3.11 g (24.4 mmol)、およびメタンスルホンクロリド 2.75 g (24.0 mmol) を加え、氷冷下で1時間、更に室温下で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル (9:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを



集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジンが淡黄色固体として得られた(3.03 g、57%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.68(3H, m), 1.76-1.88(1H, m), 2.09-2.20(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.66-2.73(2H, m), 2.75-2.84(1H, m), 2.91(6H, s), 3.08-3.17(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 6.69(2H, d, J=9.7Hz), 7.06(2H, d, J=9.7Hz)

#### 【0058】

(R)-1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(35 mg、0.88 mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(5 ml)に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、1-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(0.17 g、0.80 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に(R)-3-クロロ-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン(0.18 g、0.80 mmol)のジメチルスルホキシド(2 ml)溶液を滴下して、50℃で6時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル(6:4)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピペリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(0.23 g、64%)。

ESI/Mass: 446 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-1.90(4H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.48-2.55(1H, m), 2.70-2.80(3H, m), 2.94(6H, s), 2.98-3.08(1H, m), 3.16-3.25(1H, m), 3.38(1H, dd, J=9.3, 13.0Hz), 4.10(1H, dd, J=3.60, 13.0Hz), 5.35(1H, d, J=12.

0Hz), 5.42(1H, d, J=12.0Hz), 6.70-6.78(3H, m), 6.80-6.90(4H, m), 7.00-7.15(3H, m), 7.18-7.28(1H, m)

【0059】

(R)-1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-1-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(228mg, 0.5mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に4M塩酸/ジオキサン0.5mlを加え、30分撹拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒を用いて固化させ、析出した固体を濾別して表記化合物を褐色固体として得た(170mg, 64%)。

ESI/Mass: 446 [M+H<sup>+</sup>]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-2.30(3H, m), 2.78-2.90(1H, m), 2.91-3.16(3H, m), 3.16(6H, s), 3.38-3.50(2H, m), 3.62-3.75(1H, m), 3.82-3.95(1H, m), 4.28(1H, dd, J=6.3, 14.7Hz), 4.77(1H, dd, J=6.0, 14.7Hz), 5.24(2H, s), 6.76(1H, t, J=8.1Hz), 6.90-7.12(5H, m), 7.21-7.30(1H, m), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.4Hz)

【0060】

〔実施例7〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

1-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの代わりに3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを用いて実施例6と同様の操作により、(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(0.24g, 53%)。

E S I / M a s s : 446 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.60-1.90(4H, m), 2.22-2.32(1H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.70-2.82(3H, m), 2.94(6H, s), 2.98-3.08(1H, m), 3.15-3.25(1H, m), 3.34(1H, dd, J=9.3, 13.0Hz), 4.05(1H, dd, J=3.60, 13.0Hz), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.26(1H, d, J=12.0Hz), 6.68-6.90(7H, m), 6.97-7.04(1H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.20-7.25(1H, m)

【0061】

これを実施例6と同様に4M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た(100%)。

E S I / M a s s : 446 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.95-2.30(3H, m), 2.80-3.00(1H, m), 3.00-3.25(9H, m), 3.42-3.60(2H, m), 3.60-3.75(1H, m), 3.85-3.98(1H, m), 4.19-4.28(1H, m), 4.58-4.68(1H, m), 5.11(1H, d, J=12.6Hz), 5.35(1H, d, J=12.6Hz), 6.76(1H, t, J=8.1Hz), 6.80-7.08(5H, m), 7.20(1H, dd, J=6.3, 8.1Hz), 7.43(2H, d, J=6.9Hz), 7.75(2H, d, J=6.9Hz)

【0062】

〔実施例8〕

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

1-フルオロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンの代わりに3-クロロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンを用いて実施例6と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンオキサゼピンを得た。淡黄色油状物質。収率67%。

E S I / M a s s : 462 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50-1.91(4H, m), 2.23-2.32(1H, m), 2.51-2.60(1H, m), 2.65-2.83(3H, m), 2.93(6H, s), 2.97-3.07(1H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.34

(1H, dd, J=10.3, 14.3Hz), 4.06(1H, dd, J=4.0, 14.3Hz), 5.22(2H, s), 6.72(2H, d, J=10.0Hz), 6.75-6.85(3H, m), 6.98-7.01(2H, m), 7.09-7.19(2H, m), 7.11(2H, d, J=10.0Hz)

【0063】

これを実施例6と同様に4M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た。収率96%。

ESI/Mass: 462 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.29(4H, m), 2.78-2.92(1H, m), 3.00-3.12(2H, m), 2.93(6H, s), 3.43-3.56(2H, m), 3.60-3.70(1H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.23(1H, dd, J=7.7, 15.7Hz), 4.64(1H, dd, J=6.7, 15.7Hz), 5.11(1H, d, J=14.3Hz), 5.38(1H, d, J=14.3Hz), 6.85-6.98(3H, m), 7.03-7.06(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.40(2H, d, J=9.7Hz), 7.71(2H, d, J=9.7Hz)

【0064】

〔実施例9〕

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

#### 4-ピロリジノフェネチルアルコール

乾燥した酢酸パラジウム(270mg、1.20mmol)、2-(ジ-tert-ブチルフォスフィノ)ビフェニル(720mg、2.40mmol)、t-ブトキシナトリウム(14.42g、150mmol)に2-(4-ブロモフェネトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(28.01g、98.39mmol)のトルエン(100ml)溶液とピロリジン(9.93ml、119mmol)を加え、70℃で12時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、生成物を有機層から1M塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、4-ピロリジノフェネチルアルコールを淡黄色固体として得た。(16.41g、87%)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.97-2.01(4H, m), 2.77(2H, t, J=7.3Hz), 3.24-3.29(4H, m), 3.79(2H, q, J=6.7Hz), 6.53(2H, d, J=9.3Hz), 7.03(2H, d, J=9.35Hz)

## 【0065】

4-ピロリジノフェネチルメシレート

4-ピロリジノフェネチルアルコール (16.41 g、85.9 mmol) をジクロロメタン (150 ml) に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン (19.0 ml、108 mmol) とメタンсульホニルクロリド (8.40 ml、108 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (7:3) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、4-ピロリジノフェネチルメシレートが白色固体として得られた (21.14 g、80%)。

ESI/Mass: 270 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.98-2.01 (4H, m), 2.84 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=8.0Hz), 3.24-3.28 (4H, m), 4.46 (2H, t, J=8.0Hz), 6.52 (2H, d, J=9.3Hz), 7.07 (2H, d, J=9.3Hz)

## 【0066】

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン

アセトニトリル (150 ml) 中に、D-プロリノール、(2.72 g、25.0 mmol)、4-ピロリジノフェネチルメシレート、(6.06 g、22.5 mmol)、炭酸カリウム (3.45 g、25.0 mmol) を加え、90℃で3.5時間加熱還流した後、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層に1M塩酸を加え、水層のpHを1に保ち、目的物を水層に抽出した。水層に4M水酸化ナトリウムを加え、水層のpHを14にし、生成した沈殿を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去すると、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物質として得られた (4.96 g、85%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-1.91 (4H, m), 1.95-2.04 (4H, m), 2.26-2.36 (1H, m),

2.42-2.56(1H, m), 2.57-2.77(4H, m), 2.87-2.96(1H, m), 3.18-3.27(4H, m), 3.28(1H, dd, J=2.7, 12.0Hz), 3.57(1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 6.51(2H, d, J=9.3Hz), 7.05(2H, d, J=9.7Hz)

## 【0067】

(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジン

(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン (4.96 g, 19.1 mmol) をジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン 3.21 g (24.8 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド 2.84 g (24.8 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間、更に室温下で 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液としてヘキサンと酢酸エチル (3:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンが淡黄色固体として得られた (3.23 g, 61%)。

ESI/Mass: 293 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.70(3H, m), 1.78-1.87(1H, m), 1.96-2.01(4H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.54-2.61(2H, m), 2.65-2.72(2H, m), 2.75-2.85(1H, m), 3.10-3.17(1H, m), 3.23-3.28(4H, m), 3.96-4.06(1H, m), 6.51(2H, d, J=9.7 Hz), 7.05(2H, d, J=9.7Hz)

## 【0068】

(R)-2-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (348 mg, 8.7 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (50 ml) に懸濁し、室温で 30 分間攪拌した。これに 2-フルオロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン (1.70 g, 7.90 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。50℃で更に 30 分間攪拌した後、この溶液に (R)-3-クロ

ロー 1 - (4-ピロリジノフェネチル) ピペリジン (2.64 g、9.02 mmol) のジメチルスルホキシド (25 ml) 溶液を滴下して、50℃で3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (6:1) を用い、次いでヘキサンと酢酸エチル (1:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた (2.29 g、68%)。

ESI/Mass: 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.59-1.86(4H, m), 1.96-2.02(4H, m), 2.21-2.29(1H, m), 2.46-2.55(1H, m), 2.60-2.78(3H, m), 2.97-3.06(1H, m), 3.19-3.31(6H, m), 4.08(1H, dd, 3.7, 14.3Hz), 5.16(1H, m), 5.30(1H, d, J=13.0Hz), 6.54(2H, d, J=9.0Hz), 6.75-6.85(3H, m), 6.95-7.09(4H, m), 6.99(2H, d, J=9.0Hz)

【0069】

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (2.29 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に2M塩酸/ジエチルエーテル20 mlを加え、2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン中で攪拌して固化させて濾別し、表記化合物を淡褐色固体として得た (2.17 g、81%)。

ESI/Mass: 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.95-2.36(8H, m), 2.84-2.96(1H, m), 3.03-3.27(3H, m), 3.40-3.72(6H, m), 3.82-3.93(1H, m), 4.21(1H, dd, J=8.7, 15.7Hz), 4.63(1H, dd, J=6.3, 15.7Hz), 5.13(1H, d, J=14.0Hz), 5.33(1H, d, J=14.0Hz), 6.8

1-7.03(6H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.37(2H, d, J=9.0Hz), 7.60(2H, d, J=9.0 Hz)

【0070】

〔実施例10〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンと(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンを使用して、実施例6と同様の操作により(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを淡黄色油状物として得た(0.19 g、50%)。

E S I / M a s s : 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.48-2.60(1H, m), 2.70-2.82(3H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.18-3.40(6H, m), 4.06(1H, m), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.26(1H, d, J=12.0Hz), 6.54(2H, d, J=8.7Hz), 6.68-6.85(5H, m), 6.95-7.03(1H, m), 7.08(2H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.30(1H, m)

【0071】

これを実施例6と同様に4 M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た(90%)。

E S I / M a s s : 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.30(4H, m), 2.34(4H, m), 2.82-2.95(1H, m), 3.00-3.24(2H, m), 3.39-3.78(7H, m), 3.82-3.95(1H, m), 4.21(1H, dd, J=7.2, 14.1Hz), 4.62(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz), 5.11(1H, d, J=12.6Hz), 5.34(1H, d, J=12.6Hz), 6.76(1H, t, J=8.1Hz), 6.80-7.05(5H, m), 7.19(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(2H, d, J=8.4Hz)

【0072】



## 〔実施例 11〕

(R)-7-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

7-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンと(R)-3-クロロ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピペリジンを使用して、実施例6と同様の操作により(R)-7-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを淡黄色油状物として得た(0.19g、51%)。

E S I / M a s s : 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.58-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.48-2.60(1H, m), 2.68-2.82(3H, m), 2.98-3.08(1H, m), 3.18-3.40(6H, m), 4.05(1H, dd, J=5.8, 13.2Hz), 5.14(1H, d, J=12.0Hz), 5.31(1H, d, J=12.0Hz), 6.45-6.58(3H, m), 6.68-6.78(2H, m), 7.02-7.13(4H, m), 7.28-7.35(2H, m)

## 【0073】

これを実施例6と同様に4M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た(98%)。

E S I / M a s s : 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.95-2.30(4H, m), 2.34(4H, m), 2.78-2.92(1H, m), 2.94-3.25(2H, m), 3.40-3.76(7H, m), 3.83-3.94(1H, m), 4.23(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 4.66(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 5.13(1H, d, J=12.9Hz), 5.24(1H, d, J=12.9Hz), 6.58-6.63(1H, m), 6.72-6.82(2H, m), 7.05-7.25(4H, m), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz)

## 【0074】

## 〔実施例 12〕

(R)-8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼ

## ピン・2塩酸塩

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (R) - 3-クロロ-1- (4-ピロリジノフェネチル) ピペリジンを使用して、実施例 6 と同様の操作により (R) - 8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.13 g, 32%)。

ESI/Mass: 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.58-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.18-2.34(1H, m), 2.45-2.58(1H, m), 2.65-2.80(3H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.14-3.38(6H, m), 4.05-4.14(1H, m), 5.21(1H, d, J=11.7Hz), 5.35(1H, d, J=11.7Hz), 6.48-6.58(4H, m), 6.88-6.95(1H, m), 7.02-7.12(4H, m), 7.24-7.35(2H, m)

## 【0075】

これを実施例 6 と同様に 4 M 塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (98%)。

ESI/Mass: 472 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.95-2.30(4H, m), 2.35(4H, m), 2.78-2.94(1H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.40-3.80(7H, m), 3.80-3.95(1H, m), 4.19(1H, dd, J=7.8, 14.1Hz), 4.64(1H, dd, J=4.2, 14.1Hz), 5.16(1H, d, J=12.3 Hz), 5.44(1H, d, J=12.3Hz), 6.50-6.61(2H, m), 6.88-7.00(1H, m), 7.05-7.18(2H, m), 7.30-7.41(4H, m), 7.64(2H, d, J=7.8Hz)

## 【0076】

## 〔実施例 13〕

(R) - 3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (R) - 3-クロロ-1- (4-ピロリジノフェネチル) ピペリジンを使用して、実施例 6 と同様の操作により (R) - 3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5

— [1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ  
[b, e] [1, 4] オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.18 g、6  
8%)。

E S I / M a s s : 488 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50-1.90 (4H, m), 1.95-2.06 (4H, m), 2.20-2.34 (1H, m),  
2.50-2.62 (1H, m), 2.65-2.82 (3H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.16-3.40 (6H, m),  
4.05-4.14 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.54 (2H, d, J=8.7Hz), 6.75-6.88 (3H, m),  
6.96-7.04 (2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz)

【0077】

これを実施例6と同様に4M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固  
体として得た (91%)。

E S I / M a s s : 488 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.95-2.30 (4H, m), 2.34 (4H, m), 2.78-2.92 (1H, m), 2.92  
-3.25 (2H, m), 3.40-3.81 (7H, m), 3.83-3.99 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=6.9, 14  
.1Hz), 4.63 (1H, dd, J=6.3, 14.1Hz), 5.10 (1H, d, J=12.9Hz), 5.36 (1H, d, J  
=12.9Hz), 6.85-7.06 (5H, m), 7.15 (2H, t, J=8.1Hz), 7.35 (2H, d, J=8.7Hz),  
7.62 (2H, d, J=8.7Hz)

【0078】

〔実施例14〕

(R)-3-クロロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピ  
ン・2塩酸塩

3-ピロリジノフェネチルアルコール

乾燥した酢酸パラジウム (58 mg、0.26 mmol)、2-(ジ-*t*-ブ  
チルフォスフィノ)ビフェニル (136 mg、0.46 mmol)、*t*-ブトキシ  
シナトリウム (3.23 g、33.6 mmol) に2-(3-ブロモフェネトキシ)  
テトラヒドロ-2H-ピラン (6.27 g、21.9 mmol) のトルエン  
(15 ml) 溶液とピロリジン (2.2 ml、26.4 mmol) を加え、70  
℃で12時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、生成物を有機

層から 1 M 塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、3-ピロリジノフェネチルアルコールを淡黄色固体として定量的に得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.98-2.02 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=7.0Hz), 3.26-3.30 (4H, m), 3.86 (2H, q, J=7.0Hz), 6.42-6.54 (3H, m), 7.17 (1H, t, J=8.3Hz)

【0079】

3-ピロリジノフェネチルメシレート

3-ピロリジノフェネチルアルコールをジクロロメタン (20 ml) に溶解し、0℃でトリエチルアミン (3.7 ml, 26.7 mmol) とメタンсульホニルクロリド (1.9 ml, 24.5 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (7:3) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、3-ピロリジニノフェネチルメシレートが白色固体として得られた (5.13 g, 87%)。

ESI/Mass: 270 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.98-2.03 (4H, m), 2.86 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=7.3Hz), 3.25-3.30 (4H, m), 4.43 (2H, t, J=7.3Hz), 6.40-6.53 (3H, m), 7.16 (1H, t, J=8.7Hz)

【0080】

(R)-3-クロロ-1-(3-ピロリジノフェネチル) ピペリジン

4-ピロリジノフェネチルメシラートの代わりに 3-ピロリジノフェネチルメシレートを用いて、実施例 13 と同様の方法により、合成した。収率 50%。

ESI/Mass: 293 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55-1.70 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.95-2.03 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.30 (1H, t, J=10.5Hz), 2.60-2.67 (2H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 4.02 (1H, m), 6.40 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz)

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェ

ネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン

3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (R)-3-クロロ-1-(3-ピロリジノフェネチル) ピペリジンを使用して、実施例6と同様の操作により (R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを淡黄色油状物として得た (0.21 g、45%)。

ESI/Mass: 488 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.90(4H, m), 1.95-2.06(4H, m), 2.24-2.34(1H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.70-2.88(3H, m), 3.02-3.15(1H, m), 3.16-3.40(6H, m), 4.02-4.14(1H, m), 5.23(2H, s), 6.40-6.58(3H, m), 6.75-6.88(3H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.10-7.20(3H, m)

【0081】

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2塩酸塩

これを実施例6と同様に4M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (88%)。

ESI/Mass: 488 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.95-2.30(4H, m), 2.32(4H, m), 2.77-2.90(1H, m), 3.00-3.30(2H, m), 3.38-3.78(7H, m), 3.80-3.92(1H, m), 4.21(1H, dd, J=6.6, 14.1Hz), 4.64(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz), 5.10(1H, d, J=12.9Hz), 5.33(1H, d, J=12.9Hz), 6.82-7.08(5H, m), 7.14(2H, t, J=8.4Hz), 7.20-7.30(1H, m), 7.38-7.53(2H, m), 7.60-7.70(1H, m)

【0082】

〔実施例15〕

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルホリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピ

## ン・2 塩酸塩

4-モルホリノフェネチルアルコール

乾燥した酢酸パラジウム (32.3 mg、0.14 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルフォスフィノ) ピフェニル (86.0 mg、0.29 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (1.73 g、18 mmol) に2-(4-ブロモフェネトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (3.42 g、12.0 mmol) のトルエン (9.0 ml) 溶液とモルホリン (1.22 g、14 mmol) を加え、70℃で16時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、生成物を有機層から1M塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し4-モルホリノフェネチルアルコールを淡黄色固体として得た (2.35 g、95%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.80(2H, t, J=8.7Hz), 3.13(4H, t, J=6.8), 3.78-3.88(6H, m), 6.88(2H, d, J=11.7Hz), 7.14(2H, d, J=11.7Hz)

## 【0083】

4-モルホリノフェネチルメシレート

4-モルホリノフェネチルアルコール (2.35 g、11.3 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン (2.60 ml、14.8 mmol) とメタンсульホニルクロリド (1.11 ml、14.8 mmol) を加えて4時間攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液として最初にヘキサンと酢酸エチル (3:1) を用い、次いで同溶媒 (1:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、4-モルホリノフェネチルメシレートが白色固体として得られた (2.60 g、81%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.86(3H, s), 2.98(2H, t, J=9.3Hz), 3.14(4H, m), 3.86(4H, m), 4.38(2H, t, J=9.3Hz), 6.87(2H, d, J=11.7Hz), 7.14(2H, d, J=11.7Hz)

## 【0084】

(R)-3-クロロ-1-(4-モルホリノフェネチル) ピペリジン

アセトニトリル (20 ml) に 4-モルホリノフェネチルメシレート (0.43 g、1.51 mmol) と D-プロリノール (0.17 g、1.66 mmol)、炭酸カリウム (0.40 g、2.89 mmol) を加え、70℃で一夜攪拌した。冷却後ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発乾固去し、得られた残留物を水と酢酸エチルに分配した。目的物を酢酸エチル層から 1 M 塩酸で抽出し、水層を中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-2-ヒドロキシメチル-1-(4-モルホリノフェネチル) ピロリジンが淡黄色固体として得られた (0.44 g、1.5 mmol、100%)。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0℃でトリエチルアミン (0.29 ml、2.1 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.15 ml、1.9 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (1:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-クロロ-1-(4-モルホリノフェネチル) ピペリジンが白色固体として得られた (0.30 g、64%)。

ESI/Mass: 309 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.86 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.28 (1H, t, J=7.8 Hz), 2.55-2.64 (2H, m), 2.65-2.80 (3H, m), 3.10-3.18 (4H, m), 3.80-3.88 (4H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

【0085】

(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルホリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

(R)-3-クロロ-1-(4-モルホリノフェネチル) ピペリジンと 3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを用いて実施例 6 と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-モルホリノフェネチル) ピロリジン-2-イルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色油状物質。収率 46%。

E S I / M a s s : 504 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.95(4H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.52-2.61(1H, m), 2.69-2.80(3H, m), 2.98-3.07(1H, m), 3.01-3.19(1H, m), 3.15(4H, t, J=5.3Hz), 3.35(1H, dd, J=10.3, 14.7Hz), 3.87(4H, t, J=5.3Hz), 4.03(1H, dd, J=4.0, 14.7Hz), 5.21(1H, d, J=13.3Hz), 5.23(1H, d, J=13.3Hz), 6.76-6.90(3H, m), 6.88(2H, d, J=9.7Hz), 6.97-7.01(2H, m), 7.09-7.19(2H, m), 7.14(2H, d, J=9.7Hz)

【0086】

これを実施例6と同様に4M塩酸/ジオキサンで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た。収率96%。

E S I / M a s s : 504 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.98-2.33(4H, m), 2.83-3.30(4H, m), 3.38-3.70(6H, m), 3.87-3.98(1H, m), 4.15-4.42(5H, m), 4.60-4.70(1H, m), 5.12(1H, d, J=14.0Hz), 5.39(1H, d, J=14.0Hz), 6.84-6.93(3H, m), 7.04-7.19(4H, m), 7.43(2H, s), 7.78(2H, s)

【0087】

〔実施例16〕

(R)-2-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-2-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(100mg、2.5mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(8ml)に懸濁した。室温で30分間攪拌した後、2-フルオロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(538mg、2.5mmol)を加え、室温で30分間、さらに50℃で40分間攪拌した。この溶液に(S)-1-(4-ジメチルアミノフェネチル)-3-メタンスルフォニルオキシピロリジン(312mg、1.



0 mmol、国際特許第 0040570A1 号記載の方法により調製) のジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を滴下して、50℃で 13 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (3:1) を用い、ついでヘキサンと酢酸エチル (1:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (140 mg, 32%)。

ESI/Mass: 432 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74-1.84(1H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.37-2.47(1H, m), 2.48-2.71(5H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.90(6H, s), 3.18(1H, dd, J=7.7, 10.7Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.25-5.40(2H, bs), 6.37-6.49(3H, m), 6.72-6.87(5H, m), 6.95-7.24(3H, m),

【0088】

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

(R)-2-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (140 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 4 M 塩酸/酢酸エチル 1.0 ml を加え、1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサン中で攪拌して固化させ、濾別により表記化合物を淡黄色固体として得た (145 mg, 90%)。

ESI/Mass: 432 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(1H, m), 2.38-2.53(1H, m), 2.60-2.73(1H, m), 3.14(2H, t, J=8.0Hz), 3.26(6H, s), 3.49(2H, t, J=8.0 Hz), 3.60-3.82(2H, m), 4.03-4.14(1H, m), 4.95-5.03(1H, m), 5.06-5.15(1H, m), 6.73-6.92(3H, m), 7.03-7.26(4H, m), 7.47-7.59(4H, m)

## 【0089】

## 〔実施例 17〕

(R) - 3 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

2 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの代わりに 3 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを用いて実施例 16 と同様の操作により、(R) - 3 - フルオロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色固体。収率 40%。

E S I / M a s s : 432 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.73-1.84(1H, m), 2.21-2.30(1H, m), 2.41-2.48(1H, m), 2.50-2.71(5H, m), 2.75-2.82(1H, m), 2.90(6H, s), 3.18(1H, dd, J=7.7, 10.7Hz), 5.28(1H, d, J=12.0Hz), 5.40(1H, d, J=12.0Hz), 6.48-6.54(1H, m), 6.63-6.72(4H, m), 7.01-7.12(4H, m), 7.25-7.34(2H, m)

## 【0090】

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩酸 / 酢酸エチルで処理し、表記化合物を淡褐色固体として得た。収率 92%。

E S I / M a s s : 432 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 1.90-2.07(1H, m), 2.14-2.27(1H, m), 2.42-2.52(1H, m), 2.63-2.77(1H, m), 3.15(2H, t, J=9.0Hz), 3.26(6H, s), 3.49(2H, t, J=9.0Hz), 3.64-3.82(2H, m), 4.07-4.16(1H, m), 4.97-5.06(1H, m), 5.10-5.18(1H, m), 6.72-6.94(4H, m), 7.00-7.09(2H, m), 7.43-7.65(5H, m)

## 【0091】

## 〔実施例 18〕

(R) - 3 - クロロ - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - ジメチルアミノフェネチル) ピロリジン - 3 - イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

3-フルオロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの代わりに3-クロロ-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを用いて実施例 16 と同様の操作により、(R)-3-クロロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンを得た。淡黄色油状物質。収率 39%。

ESI/Mass: 448 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.74-1.84(1H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.37-2.47(1H, m), 2.48-2.71(5H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.90(6H, s), 3.18(1H, dd, J=7.7, 10.7Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.25-5.40(2H, bs), 6.68(2H, d, J=9.7Hz), 6.71-6.88(4H, m), 6.92-7.10(3H, m) 7.04(2H, d, J=9.7Hz)

【0092】

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩酸/酢酸エチルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た。収率 90%。

ESI/Mass: 448 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.86-2.08(1H, m), 2.10-2.27(1H, m), 2.40-2.53(1H, m), 2.60-2.74(1H, m), 3.12(2H, t, J=9.0Hz), 3.27(6H, s), 3.50(2H, t, J=9.0Hz), 3.64-3.84(2H, m), 4.06-4.16(1H, m), 5.00-5.08(1H, m), 5.10-5.19(1H, m), 6.73-7.07(4H, m), 7.17-7.42(3H, m), 7.47-7.67(4H, m)

【0093】

〔実施例 19〕

(R)-3-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェニル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

(S)-3-メタンсульホニルオキシ-1-(3-ピロリジノフェニル)ピロリジン

3-ピロリジノフェニルメシラート (1.80 g, 4.00 mmol)、(S)-3-ピロリジノール塩酸塩 (0.50 g, 4.05 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g, 12.3 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に加え、

100℃で12時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層から1M塩酸で目的物を抽出し、水層を中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-ヒドロキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色固体として定量的に得られた。これをジクロロメタン(10ml)に溶解し、0℃でトリエチルアミン(0.76ml、5.49mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.39ml、5.03mmol)を加えて一晩攪拌した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール(95:5)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-3-メタンスルフォニルオキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた(1.30g、96%)。

ESI/Mass: 339 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.99(4H, m), 2.03-2.15(1H, m), 2.25-2.38(1H, m), 2.44-2.54(1H, m), 2.70-2.80(4H, m), 2.80-3.02(3H, m), 3.02(3H, s), 3.23-3.30(4H, m), 5.23(1H, m), 6.42(2H, m), 6.50(1H, d, J=7.5Hz), 7.14(1H, t, J=7.5Hz)

【0094】

(R)-3-フルオロ-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(88mg、2.2mmol)をヘキサンで洗浄して、ジメチルスルホキシド(10ml)に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、3-フルオロ-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(0.43g、2.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で更に30分間攪拌した後、この溶液に(S)-3-メタンスルフォニルオキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン(0.34g、1.0mmol)のジメチルスルホキシド(4ml)溶液を滴下して、70℃で2時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶

媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル（１：１）を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（Ｒ）－３－フルオロ－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－（３－ピロリジノフェネチル）ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた（０．１９ｇ、４２％）。

ESI/Mass: 458 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.68-1.84(1H, m), 1.90-1.99(4H, m), 2.22-2.36(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 2.50-2.76(5H, m), 2.76-2.86(1H, m), 3.16-3.28(5H, m), 4.64(1H, m), 5.36(2H, m), 6.37-6.49(3H, m), 6.72-6.87(5H, m), 6.95(1H, d, J=6.6Hz), 7.12-7.28(1H, t, J=7.5Hz), 7.28(1H, d, J=6.6Hz)

#### 【0095】

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩酸／酢酸エチルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た（６９％）。

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(5H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.12(2H, t, J=8.1Hz), 3.30-3.48(1H, m), 3.53(1H, t, J=8.1Hz), 3.60-3.83(6H, m), 4.95-5.15(2H, m), 6.70-7.10(6H, m), 7.25-7.53(5H, m)

#### 【0096】

##### 〔実施例 20〕

（Ｒ）－３－クロロ－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－（３－ピロリジン－１－イルフェネチル）ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピン・２塩酸塩

３－クロロ－５，１１－ジヒドロジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンと（Ｒ）－３－メチルスルホニル－１－（３－ピロリジン－１－イルフェネチル）ピロリジンを使用して、実施例 19 と同様の操作により（Ｒ）－３－クロロ－５，１１－ジヒドロ－５－〔１－（３－ピロリジン－１－イルフェネチル）ピロリジン－３－イル〕ジベンゾ〔b，e〕〔１，４〕オキサゼピンを淡黄色油状物として得た（０．２０ｇ、４３％）。

ESI/Mass: 474 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.80(1H, m), 1.92-2.00(4H, m), 2.22-2.36(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 2.52-2.75(5H, m), 2.75-2.86(1H, m), 3.15-3.30 (5H, m), 4.60-4.70(1H, m), 5.38(2H, brs), 6.37-6.49(3H, m), 6.72-6.80(3H, m), 6.95(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.04-7.14(3H, m), 7.24(1H, d, J=7.8Hz)

【0097】

これを実施例 16 と同様に 4 M 塩酸/酢酸エチルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (93%)。

ESI/Mass: 474 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.90-2.10(1H, m), 2.13-2.32(5H, m), 2.37-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.10(2H, t, J=7.8Hz), 3.30-3.45(1H, m), 3.53(1H, t, J=7.8Hz), 3.58-3.81(5H, m), 4.00-4.12(1H, m), 4.95-5.18(2H, m), 6.70-7.10(4H, m), 7.16-7.50(7H, m)

【0098】

〔実施例 21〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩  
3-ピロリジノフェネチルアルコールと3-ピロリジノフェネチルメシレートは、実施例 14 で得たものを用いた。

【0099】

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン

アセトニトリル (20 ml) 中に、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-(2-ピロリジルメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (240 mg、0.85 mmol、国際特許第 9912925 A 1 号記載の方法により調製)、3-ピロリジノフェネチルメシレート (253 mg、0.94 mmol)、炭酸ナトリウム (106 mg、1.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (10 mg、0.07 mmol) を加え、90℃で6.5時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マ

グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル（15：1）を用い、次いでヘキサンと酢酸エチル（2：1）に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、（R）-5，11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた（208mg、54%）。

ESI/Mass: 454 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.65-1.88(4H, m), 1.99-2.05(4H, m), 2.23-2.32(1H, m), 2.55-2.64(1H, m), 2.71-2.84(3H, m), 3.06-3.16(1H, m), 3.19-3.24(1H, m), 3.28-3.32(4H, m), 3.37(1H, dd, J=11.0, 14.3Hz), 4.15(1H, dd, J=4.0, 14.3Hz), 5.22(1H, d, J=13.0Hz), 5.34(1H, d, J=13.0Hz), 6.44-6.55(3H, m), 6.75-6.83(3H, m), 7.00-7.20(4H, m), 7.26-7.32(2H, m)

#### 【0100】

（R）-5，11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン・2塩酸塩

（R）-5，11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-2-イルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン（208mg）のジクロロメタン（2ml）溶液に2M塩酸/ジエチルエーテル2.0mlを加え、2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサン中で攪拌して固化させ、濾別することにより表記化合物を淡褐色固体として得た（220mg、91%）。

ESI/Mass: 454 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.90-2.42(8H, m), 2.98-3.30(3H, m), 3.40-3.90(8H, m), 4.18-4.35(1H, m), 4.62-4.76(1H, m), 5.14(1H, d, J=13.0Hz), 5.30(1H, d, J=13.0Hz), 6.78-6.94(3H, m), 6.97-7.16(3H, m), 7.20-7.40(4H, m), 7.45(1H, s), 7.59(1H, s)

#### 【0101】

〔実施例22〕

(R) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

4-ピロリジノフェネチルアルコールと4-ピロリジノフェネチルメシレートは、実施例9で製造したものを用いた。

#### 【0102】

(S) - 3-ヒドロキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン  
アセトニトリル(200 ml)に4-ピロリジノフェネチルメシレート(13.45 g、50.0 mmol)と(S) - 3-ピロリジノール塩酸塩(5.56 g、45.0 mmol)、炭酸カリウム(18.63 g、135 mmol)を加え、90℃で3時間攪拌した。冷却後ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発乾固去し、得られた残留物を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層から1 M塩酸で目的物を抽出し、水層を中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(S) - 3-ヒドロキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色固体として得られた(6.30 g、52%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.74-1.84(1H, m), 1.96-2.04(4H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.34-2.43(1H, m), 2.55-2.63(1H, m), 2.65-2.80(5H, m), 2.92-3.03(1H, m), 3.23-3.28(4H, m), 4.33-4.40(1H, m), 6.51(2H, d, J=9.3Hz), 7.06(2H, d, J=9.3Hz)

#### 【0103】

(S) - 3-メタンスルフォニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン

(S) - 3-ヒドロキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン(6.30 g、23.4 mmol)をジクロロメタン100 mlに溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン(5.28 ml、30.0 mmol)とメタンスルフォニルクロリド(2.34 ml、30.0 mmol)を加えて4時間攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとメタノール(10:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S) - 3-メタンスル



フォニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた(7.50g、49%)。

ESI/Mass: 339 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.96-2.00(4H, m), 2.04-2.16(1H, m), 2.27-2.38(1H, m), 2.44-2.52(1H, m), 2.65-2.74(4H, m), 2.82-2.98(3H, m), 3.02(3H, s), 3.23-3.28(4H, m), 5.19-5.27(1H, m), 6.50(2H, d, J=9.3Hz), 7.05(2H, d, J=9.3Hz)

#### 【0104】

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム(132mg、3.3mmol)をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(10ml)に懸濁し、室温で30分間攪拌した後、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(600mg、3.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。50℃で30分間攪拌した後、この溶液に(S)-3-メタンスルフォニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン(340mg、1.0mmol)のジメチルスルホキシド(5ml)溶液を滴下して、50℃で42時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル(3:1)を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた(142mg、32%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.72-1.84(1H, m), 1.96-2.04(4H, m), 2.22-2.41(2H, m), 2.49-2.71(5H, m), 2.80-2.89(1H, m), 3.22-3.27(5H, m), 4.67-4.74(1H, m), 5.30-5.50(2H, b), 6.48(2H, d, J=9.7Hz), 6.72-6.82(3H, m), 6.95-7.13(3H, m), 7.02(2H, d, J=9.7Hz), 7.26-7.33(2H, m)

#### 【0105】

これを実施例21と同様に2M塩酸/ジエチルエーテルで処理し、表記化合物

を褐色固体として得た (83%)。

ESI/Mass: 440 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.90-2.08 (1H, m), 2.10-2.30 (5H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.08 (2H, t, J=10.0Hz), 3.23-3.38 (1H, m), 3.47 (1H, t, J=10.0Hz), 3.60-3.83 (5H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.99-5.08 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.72-7.04 (4H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.36-7.44 (6H, m)

【0106】

〔実施例 23〕

(R)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2塩酸塩

(S)-3-ヒドロキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン

アセトニトリル (20 ml) に実施例 21 で合成した 3-ピロリジノフェネチルメシレート (1.80 g, 4.00 mmol) と (S)-3-ピロリジノール塩酸塩 (0.50 g, 4.05 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g, 12.3 mmol) を加え、100℃で12時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で留去した後、水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層から目的物を1M塩酸で抽出し、中和してから再び酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-ヒドロキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色固体として得られた (1.04 g, 100%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.68-1.80 (1H, m), 1.91-2.02 (4H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 2.67-2.80 (5H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.15-3.25 (4H, m), 4.28-4.39 (1H, m), 6.39-6.42 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.13 (1H, t, J=8.0Hz)

【0107】

(S)-3-メタンスルホニルオキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン

(S)-3-ヒドロキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン (1.04 g, 4.00 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0℃でトリエチルアミン (0.76 ml, 5.49 mmol) とメタンスルホンクロ

ライド (0.39 ml、5.03 mmol) を加えて一晩攪拌した。反応溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール (95:5) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(S)-3-メタンсульホニルオキシ-1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジンが淡黄色油状物として得られた (1.30 g、96%)。

ESI/Mass: 339 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.96-2.02 (4H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.70-2.80 (4H, m), 2.80-3.02 (3H, m), 3.02 (3H, s), 3.23-3.30 (4H, m), 5.20-5.28 (1H, m), 6.42 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz)

【0108】

(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン・2 塩酸塩

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (132 mg、3.3 mmol) をヘキサンで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、室温で 30 分間攪拌した後、5,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (600 mg、3.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。50℃で 30 分間攪拌した後、この溶液に (S)-3-メタンсульホニルオキシ-1-(4-ピロリジノフェネチル)ピロリジン (340 mg、1.0 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して、50℃で 42 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチル (3:1) を用いて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、(R)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3-ピロリジノフェネチル)ピロリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンが淡黄色油状物として得られた (225 mg、51%)。

ESI/Mass: 440 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.74-1.84(1H, m), 1.95-2.00(4H, m), 2.23-2.34(1H, m), 2.34-2.43(1H, m), 2.49-2.57(1H, m), 2.61-2.76(5H, m), 2.81-2.88(1H, m), 3.23-3.29(4H, m), 4.67-4.76(1H, m), 5.30-5.50(2H, bs), 6.34-6.48(3H, m), 6.71-6.85(3H, m), 6.94-6.97(1H, m), 7.04-7.16(3H, m), 7.25-7.32(2H, m)  
【0109】

これを実施例 21 と同様に 2 M 塩酸/ジエチルエーテルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た (78%)。

ESI/Mass: 440 [M+H<sup>+</sup>]

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.90-2.08(1H, m), 2.10-2.30(5H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.60-2.78 (1H, m), 3.10(2H, t, J=10.0Hz), 3.25-3.40(1H, m), 3.25(2H, t, J=10.0Hz), 3.60-3.80(5H, m), 4.03-4.12(1H, m), 4.99-5.09(1H, m), 5.11-5.19(1H, m), 6.70-7.04(5H, m), 7.14-7.47(7H, m)

【0110】

〔実施例 24〕

5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3-ピロリジノフェネチル)アミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン・2 塩酸塩

アセトニトリル (20 ml) 中に、5, 11-ジヒドロ-5-[2-(N-メチルアミノ)エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (254 mg、1.00 mmol)、国際特許第 0040570A1 号記載の方法により調製)、3-ピロリジノフェネチルメシレート (296 mg、1.10 mmol)、炭酸ナトリウム (138 mg、1.30 mmol)、ヨウ化ナトリウム (20 mg、0.13 mmol) を加え、90℃で 6.5 時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶離液として最初にヘキサンと酢酸エチル (10:1) を用い、次いでヘキサンと酢酸エチル (3:1) に変えて溶出した。適当なフラクションを集め、減圧下に溶媒を留去すると、5, 11-ジヒドロ-5-[2-[N-メチル-N-(3-ピロリジノフェネチル)アミノ]エチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが淡黄色油状物質として得られた

( 3 3 1 m g、7 8 % )。

E S I / M a s s : 4 2 8 [ M + H <sup>+</sup> ]

N M R ( C D C l 3 )  $\delta$  : 1.96-2.00 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.61 (4H, s), 2.66 (2H, t, J=8.0Hz), 3.23-3.27 (4H, m), 3.90 (2H, t, J=8.0Hz), 5.29 (2H, s), 6.32-6.44 (3H, m), 6.77-6.84 (3H, m), 7.00-7.14 (4H, m), 7.25-7.32 (2H, m)

【 0 1 1 1 】

これを実施例 2 1 と同様に 2 M 塩酸 / ジエチルエーテルで処理し、表記化合物を褐色固体として得た ( 8 1 % )。

E S I / M a s s : 4 2 8 [ M + H <sup>+</sup> ]

N M R ( C D C l 3 )  $\delta$  : 2.28-2.40 (4H, m), 2.85 (3H, d, J=4.3Hz), 3.10-3.48 (6H, m), 3.55-3.74 (4H, m), 4.23-4.35 (1H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 5.23 (1H, d, J=14.3Hz), 5.25 (1H, d, J=14.3Hz), 6.82-6.93 (3H, m), 7.06-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.44 (4H, m), 7.53 (1H, d, J=8.7Hz), 7.78 (1H, m)

【 0 1 1 2 】

以下に製剤例を記載する。

〔製剤例 1〕

下記混合物を常法に従って混合し、打錠することにより、1錠当り主薬 5 0 m g を含有する錠剤を得た。

実施例 8 の化合物	5 0 m g
乳糖	2 0 0 m g
結晶セルロース	4 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g

【 0 1 1 3 】

〔製剤例 2〕

下記混合物を常法に従って造粒し、顆粒剤とした。

実施例 8 の化合物	5 0 m g
乳糖	9 0 m g
トウモロコシ澱粉	6 0 m g
タルク	3 0 m g

ステアリン酸マグネシウム

10mg

## 【0114】

次に本発明化合物の薬理試験について記載する。

## 〔試験例1〕 In vitro カルシウムチャネル拮抗作用（血管）

C r j : C D 雄性ラット（8週齢～12週齢）の胸部大動脈を摘出し、らせん標本を作製した。この血管標本を混合ガス（酸素95%、二酸化炭素5%）を通気した37℃のタイロード液中に懸垂した。血管の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等尺性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をタイロード液からカリウムタイロード液（94.6mMのNaCl、45.0mMのKCl、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>、1.04mMのMgCl<sub>2</sub>、0.4mMのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、11.9mMのNaHCO<sub>3</sub>、5.55mMのグルコース）に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、30分前処置により評価した。カルシウムチャネル拮抗活性は収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度（IC<sub>50</sub>値）として表1に示した。

## 【0115】

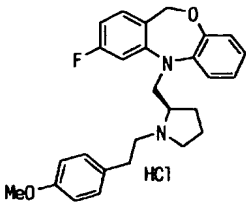
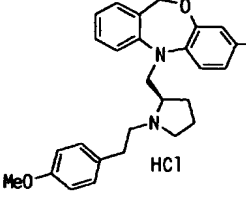
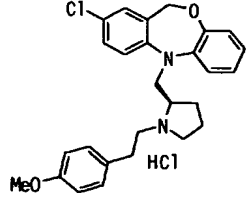
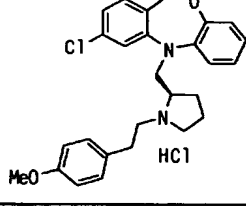
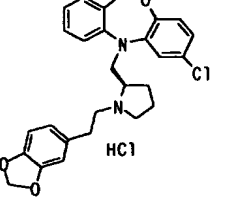
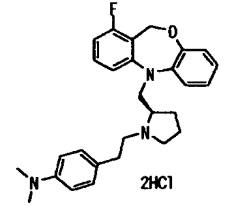
## 〔試験例2〕 In vitro カルシウムチャネル拮抗作用（回腸）

C r j : C D 雄性ラット（8週齢～12週齢）の回腸を回盲部より3cmの部分から摘出した。この回腸標本を混合ガス（酸素95%、二酸化炭素5%）を通気した37℃のタイロード液中に懸垂した。回腸の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等張性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をタイロード液からカリウムタイロード液（95.6mMのNaCl、45.0mMのKCl、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>、1.04mMのMgCl<sub>2</sub>、0.4mMのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、11.9mMのNaHCO<sub>3</sub>、5.55mMのグルコース）に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、30分前処置により評価した。カルシウムチャネル拮抗活性は収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度（IC<sub>50</sub>値）として表1に示した。又、血管に対するIC<sub>50</sub>値と回腸に対するIC<sub>50</sub>値の比を選択性として表1に併せて示した。

【0116】

【表1】

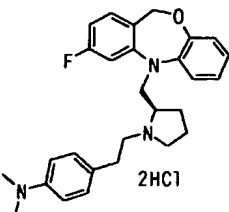
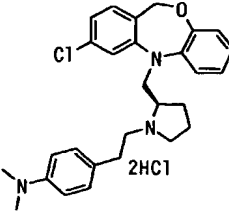
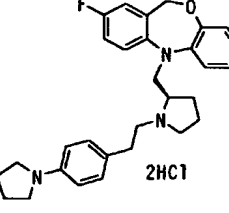
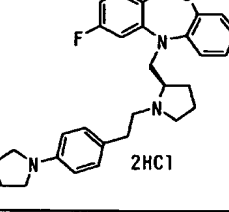
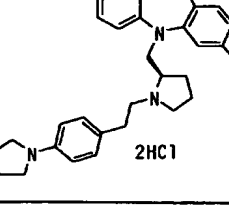
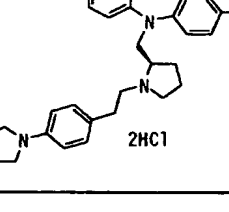
表1

実施例 番号	構造式	IC <sub>50</sub> (nM) 血管 <sup>a)</sup>	IC <sub>50</sub> (nM) 回腸 <sup>b)</sup>	選択性 a/b
1		163.0	22.0	7.4
2		186.3	19.0	9.8
3		556.7	39.0	14.3
4		107.0	17.5	6.1
5		590.3	71.0	8.3
6		631.0	79.7	7.9

【0117】

【表2】

表1 (続き)

7	 2HCl	121.0	19.8	6.1
8	 2HCl	236.0	6.1	38.7
9	 2HCl	134.7	15.0	9.0
10	 2HCl	142.7	12.6	11.3
11	 2HCl	145.0	11.0	13.2
12	 2HCl	193.3	14.2	13.6



**【 0 1 1 8 】**

【表 3】

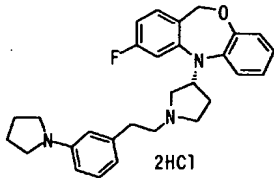
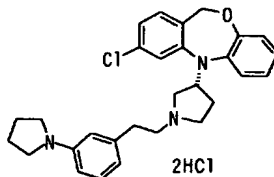
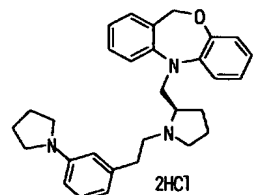
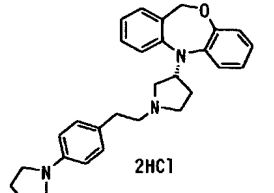
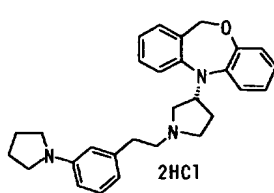
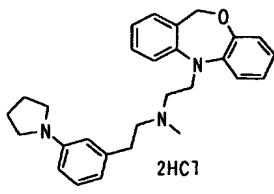
表1 (続き)

13	 2HCl	156.7	15.3	10.2
14	 2HCl	611.3	82.5	7.4
15	 2HCl	22.7	9.0	2.5
16	 2HCl	92.7	12.0	7.7
17	 2HCl	64.0	8.4	7.6
18	 2HCl	42.3	5.6	7.6

**【 0 1 1 9 】**

【表 4】

表1(続き)

実施例 番号	構造式	IC <sub>50</sub> (nM) 血管 <sup>a)</sup>	IC <sub>50</sub> (nM) 回腸 <sup>b)</sup>	選択性 a/b
19	 2HCl	95.3	15.3	6.2
20	 2HCl	67.3	11.1	6.1
21	 2HCl	813.3	59.5	13.7
22	 2HCl	114.3	13.3	8.6
23	 2HCl	158.3	17.3	9.2
24	 2HCl	274.0	33.8	8.1

## 【0120】

表1に示した結果から明らかであるように、本発明化合物は、極めて強いカルシウムチャネル拮抗効果を有し、特に腸管選択性が高いカルシウムチャネル拮抗薬であることが確認された。国際特許第9912925A1号、国際特許第0040570A1号には同じ方法による種々の5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体のカルシウム拮抗作用が記載されているが、本発明化合物は腸管に対する拮抗作用ないし腸管選択性において、これらの化合物を上回る事が示された。以上の試験例から明らかなように、本発明化合物は消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤、予防薬として優れた効果を発揮し得る。

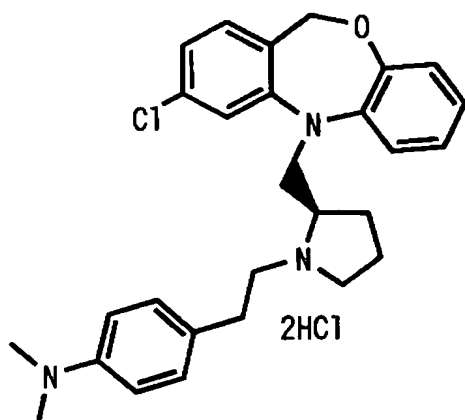
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた消化管運動機能改善作用を示す新規化合物、及び該化合物を含有する医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 下記式で表されるジヒドロジベンゾオキサゼピン誘導体又はその類縁体、及びこれらを含有する医薬組成物。

【化 1】



特願 2001-161988

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000066]

1. 変更年月日

1991年 7月 2日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区京橋1丁目15番1号

氏 名

味の素株式会社